

A TÁPLÁLÉKFELVÉTEL SZABÁLYOZÁSA:
BOMBESIN-TÍPUSÚ PEPTIDEK HATÁSA A LIMBICUS
RENDSZERBEN

Fekete Éva

PhD értekezés tézisei

Pécs, 2002.

1. BEVEZETÉS

A világ számos országában - többek között hazánkban is - a felnőtt lakosság 20 %-a elhízott, míg a túlsúlyosak aránya mintegy 40 %-ot tesz ki. Az elhízást kísérő szív- és érrendszeri, mozgásszervi stb. patológiai elváltozások miatt az obesitást az Egészségügyi Világszervezet a 10 legsúlyosabb betegség közé sorolja. Mindemellett gyakoribbá váltak a testtömeg változásait is indukáló egyéb táplálkozási zavarok, mint a bulimia nervosa és az anorexia nervosa. Így a táplálkozási magatartás zavaaraival kapcsolatos modell kísérletek jelentősége nem vitatható, mert ezek az állat-kísérletek hozzájárulhatnak az éhség-jóllakottság szabályozási folyamatainak feltárásához és az egyes humán patológiai kórképek jobb megértéséhez is.

Az amygdala, a limbicus rendszer tagja jelentős szerepet tölt be a táplálékfelvétel szabályozásában. Az amygdala elektromos ingerlése leállítja vagy nagymértékben csökkenti a táplálékfelvételt. Az amygdala dorsomedialis-centralis (ACE) részének léziója hypophagiát és testtömeg csökkenést okoz, míg a basolateralis (ABL) rész roncsolása hyperphagiát és testtömegnövekedést eredményez. Így a hypothalamus mellett az amygdalában is található egy "éhség-" (ACE) és egy „jóllakottsági-központ” (ABL).

A bombesin (BN) kétéltűből származó tetradekapeptid, melynek a különböző fokú szerkezeti hasonlóság alapján az emlősökben is fellelhető rokonai, a gastrin releasing peptid (GRP), a neuromedin C (NMC) és a neuromedin B (NMB). A BN-típusú peptidek perifériás [intravénás, intraperitonealis (i.p.)] és intracerebrális alkalmazásai csökkentik a táplálékfelvételt számos feltétel mellett. A BN-típusú peptideknek több állatfajban különböző viselkedési ill. testhőmérséklet változást kiváltó hatása ismeretes, melyek mind befolyásolhatják a táplálékfelvételre kifejtett hatását, továbbá befolyásolják a szérumban különböző hormonszintjeit, köztük a vércukorszintet is. A BN-típusú peptideknek az emlősökben jelenleg három receptora ismeretes: nevezetesen a GRP-típusú jobban kötő GRP-receptor (GRP-R), az NMBBN-hez nagyobb affinitást mutató NMB-receptor (NMB-R) és a harmadik típusú receptor (BRS-3-R), melynek közepes fokú affinitását figyelték meg mind a BN-hez, mind a GRP-hez és az NMB-hez, viszont az endogén ligandja még nem ismeretes. Mindaddig nem vizsgálták az endogén - tehát emlősökben is előforduló - BN-típusú peptidek hatását a GRP-R-eket és NMB-R-eket is tartalmazó amygdalában. Jelen vizsgálatok az elsők, amelyek az intraamygdalaris GRP, NMC és NMB hatását tanulmányozzák a táplálékfelvételre, a magatartásra, a testhőmérsékletre és a vércukorszintre.

2. CÉLKITŰZÉSEK

1. Autoradiográfiás, ill. immunhisztokémiai vizsgálatok eredményei szerint az ACE gazdagon ellátott BN típusú peptideket kötő receptorokkal. Ezért kézenfekvő annak a vizsgálata, hogy a BN-típusú peptidek emlős idegrendszerben előforduló képviselői, a GRP és ennek 10 aminosav hosszúságú fragmentje, az NMC, ill. a karboxiterminális heptapeptid szerkezetében kissé eltérő NMB, kifejtene-e hatást az ACE-n keresztül a táplálékfelvételre.

2. A BN hatását korábban szilárd táp mérésén alapuló paradigmában 24 órás táplálékmegvonást követően vizsgáltuk. Egyrészt ezért érdekelt bennünket, hogy az egynapos táplálékmegvonást követően hogyan alakul a GRP táplálékfelvételre gyakorolt hatása, másrészt miként hat a BN a folyékony tápfelvételre mind a 24 órán át depljált, mind az ad libitum táplált állatok esetében.

3. Korábbi vizsgálatok igazolták, hogy az emlősökben előforduló 3 receptortípus jelen van az amygdalában. Ezért [Leu¹-Ile(CH₂NH)-Leu¹⁴]-BN (PNP) receptor antagonistával vizsgáltuk, hogy az endogén BN típusú peptidek valóban a BN-R-okon keresztül fejtik-e ki hatásukat. Ha táplálékfelvétel csökkenés alakul ki az intraamygdalaris GRP, NMC vagy NMB kezelések után, akkor felvetődik a kérdés, hogy mely receptorok közvetítik ezen hatásokat. Ezért D-Phe⁶-BN⁶⁻¹³-methyl ester (BME) GRP receptorra szelektív antagonistával is kezeltük az állatokat a drogbeadások előtt.

4. Számos kísérlet foglalkozott a BN, és ezen peptid családba tartozó peptidek magatartási és testhőmérsékletet szabályozó hatásaival, és ezek a vizsgálatok egymásnak ellentmondóeredményeket hoztak. Ezért szükségesnek tartottuk a GRP, NMC és NMB eme hatásainak vizsgálatát, ugyanis ha magatartási ill. testhőmérsékleti változások következnek be, azok befolyásolhatják magát a táplálékfelvételt.

5. Az irodalomból ismert, hogy a BN Lc.v. injekciója szérumban glukóz szint emelkedést okoz, de a mai napig nem tudjuk, hogy mely agyterületek

és mely BN típusú receptorok vesznek részt ebben a folyamatban. Ezért indokoltnak láttuk megvizsgálni, hogy a táplálékfelvételi változások hátterében áUhatnak-e vércukorszintben bekövetkező változások. Ennek tanulmányozására vércukorszint méréseket végeztünk.

3. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

3.1. Kísérleti állatok

A kísérletekhez összesen 598 db, 300-345 g testtömegű, hím CFY patkányt (LATI, Gödöllő) használtunk. A víz korlátlanul, szilárd-táp (CRLTIN egységes rágcsálótáp, Bioplan Bt., Budapest) csak a kísérlet menetének megfelelően állt rendelkezésükre. Az állatokat az állatházban külön ketrecekben helyeztük el, ahol 12-12 óra világos-sötét periódus váltotta egymást. Az állatház klímázált hőmérséklete 22:±2 oC, páratartalma 55:±10 % volt.

Két héttel a műtétek előtt, egy héten keresztül délelőtt 10 órától délután 3 óráig a szokványos rágcsálótáp helyett tej (136,45 l/100 ml, Milk Quick, Berettyóújfalu) állt az állatok rendelkezésére. Hét nappal a műtétek előtt, ugyanúgy, mint a későbbi kísérletekben az állatok már csak 1 órán át (10 órai kezdettel) fogyaszthatták a tejet, mint folyékony tápot. A fennmaradó időben szilárd táp állt az állatok rendelkezésére, kivéve amikor az állatokat 24 órán át depriváltuk.

3.2. Műtétek

A sztereotaxikus műtétek során bilaterálisan 22 gauge átmérőjű fém vezetőkanülöket implantáltunk, melyeknek vége az ACE rálőtt 0.5 mm-re helyezkedett el. A koordináták a következők voltak: AP:5.8, ML:4.6, V:6.5 mm a durától számítva.

3.3. Kísérletek

Három nappal a műtétek után az állatok sem hypophagiát, sem hypodipsiát nem mutattak és testtömegük elérte a preoperatív értéket, majd az ezt követő napokban testtömegük egyenletesen növekedett. A kísérleteket az 5. posztoperatív napon kezdtük meg. A vizsgálatok önkontrollosak voltak, tehát a kísérleti napon az állatsoport random kiválasztott résztvevőit bilaterálisan adott peptiddel, másokat vehikullummal kezeltük, majd a következő kísérleti napon felcseréltük az állatoknál a kezeléseket.

3.3.1. Táplálkozási kísérletek

A kísérletek során a GRP (G 1649, Sigma) 25, 50, WO, 150 és 300 ng, a BN (B 4272, Sigma) 40 ng, az NMC (N 6388, Sigma) IS, 30, 60 és 120 ng és az NMB (N 3762, Sigma) 15, 30 és 60 ng dózisait használtuk (0.15 M-os NaCl oldatban oldva) 0,41J.l térfogatban egy oldalra beadva. Kontroll kezelésként a vehikullumot alkalmaztuk. Az állatokat saját ketrecükbe raktuk vissza és 100 ml folyékony tápot tartalmazó itatótubust helyeztünk el az etetőrácsban. A folyékony tápfelvétel mértékét 30 percig 5 percenként, majd a 40. és 60. percben mértük. Kísérleteink során az állatokat nem depriváltuk. Kivételt képez a 40 ng BN és a 150 ng GRP dózisok alkalmazása, melyeknek hatását mind ad libitum táplált állapotban. mind 24 órás táp deprivációt követően is vizsgáltuk.

A vizsgálatokban kompetitív BN antagonistát (PNP, B 1025, Sigma) használtunk 50 és 100 ng dózisban. A PNP hatását úgy teszteltük a táplálékfelvételre, hogy önmagában alkalmaztuk, ill. 150 ng GRP, 30 ng NMC vagy a 30 ng NMB mikroinjekciójának beadását megelőzően 15 perccel injektáltuk. További kísérleteinkben GRP receptorra specifikus D-Ph_-BN6-3-methyl ester (BME, David H. Coy szívességéből, Tulane University, New Orleans) antagonistát is alkalmaztunk 125 és 250 ng dózisban. A 125 ng vagy a 250 ng BME-t önmagában, ill. mindkét dózist 15 perccel a 150 ng GRP vagy a 30 ng NMB kezelés előtt alkalmazva is teszteltük. Az antagonistákat (PNP és BME) minden esetben ugyancsak bilaterálisan alkalmaztuk.

3.3.2. Magatartási vizsgálatok

Az állatok viselkedését saját ketrecükben 30 percen keresztül videokamerával rögzítettük a 150 ng-os GRP, 30 ng-os NMC és 30 ng-os NMB dózis ill. vehikullum beadást követően. Mértük az első táplálékfelvételig eltelt időt (s), az egyes evések között eltelt idő átlagát az első 5 percben és az első 10 percben (s), az első két evés között eltelt időt (s), a táplálékfelvétel mértékét (ml), továbbá az evés hatékonyságát (mUs) (a táplálékfelvétel mértéke/az evéssel töltött idő). Vizsgáltuk azt is, hogy az állatok a 30 perces megfigyelés 5 perces szakaszaiban, mennyi időt töltöttek a folyékony táp felvételével, mosakodási mozgásformákkal (grooming), vakaródzással, pihenéssel, valamint

explorációval.

3.3.3. Testhőmérséklet mérés

Az állatok testhőmérsékletét a végbélen keresztül Scm-re a colonba helyezett század oC pontosságú hőmérővel (Checktemp 2, Singapur) vizsgáltuk. A 150 ng GRP, 30 ng NMC, 30 ng NMB vagy a vechikulum beadása után 10 és 30 perccel mértük a testhőmérsékletet.

3.3.4. Vércukorszint mérési vizsgálatok

A vércukorszintet patkány farokvénából nyert vérmintákból (3_) határoztuk meg (Glucometer Elite 2000, Bayer). Az intraamygdalaris injekció alkalmazása előtt 10 perccel, valamint utána 10, 20, 30 és 60 perccel történtek a mintavételezések. A drogkezelések során GRP-ből 150 ng-ot, NMC-ből és NMB-ből 30-30 ng-ot használtunk. BME-ből 250 ug-ot 15 perccel a GRP kezelést megelőzően injektáltuk a kanülökön keresztül. A vizsgálatok során azt is figyelembe vettük, hogy a folyékony táp hiánya vagy jelenléte hogyan befolyásolja a vércukorszintet.

Más kísérletben cukorterhelést is alkalmaztunk. A GRP 150 ng-os dózisának beadása előtt fél órával glukóz oldattal (0,2 g glukóz/ml fiziológias sóoldatban oldva/100 g testtömeg) Lp. kezeltük az állatokat. A terhelés előtt közvetlenül (-30. perc) és utána a drogbeadás előtt 10 perccel (-10. perc), majd a 10., 20., 30., 60. és 90. percben vizsgáltuk a vércukorértékeket.

3.4. Szövettan

A kísérlet végén az állatokat túlaltattuk, majd izotóniás fiziológias sóoldattal, azt követően 10%-os formaldehiddel transcardialisan perfundáltuk. Az agykból fagyasztó mikrotommal 40 µm vastagságú metszeteket készítettünk és a metszeteket Kresl-ibolyával festettük. Pellegrino és mts. (1979) sztereotaxikus atlaszának felhasználásával zártuk ki azokat az állatokat, melyeknek nem megfelelő pozícióban helyezkedtek el a kanüljeik.

3.5. Statisztika

A mérési adatokat Excel 97' és Stat! 00 statisztikai program segítségével értékeltük ki. Mivel az összes elvégzett vizsgálatunk önkontrollosak voltak, így Student-féle párosított t-tesztet használtuk. Szignifikánsnak tekintettük a különbséget, ha a p-érték 0,05 alatt volt.

4. EREDMÉNYEK

4.1. A táplálékfelvételt vizsgáló kísérletek eredményei

4.1.1. Az intraamygdalaris GRP mikroinjekciók hatása a táplálékfelvételre

Az emlősökben természetesen előforduló GRP az amygdalába injektálva táplálékfelvétel csökkenést okozott. Az 50 és 150 ng GRP 10 percig tartó, míg a 100 ng 25 percig tartó redukciót eredményezett a táplálékfelvételben. A legalacsonyabb, 25- és a legmagasabb, 300 ng GRP dózis nem okozott változást a felvett táplálék mennyiségében.

4.1.2. Depriváció hatása a BN és a GRP által kiváltott táplálékfelvétel csökkenésre

A 24 órán át táplálékdeprivált állatokon az emlősökben endogén 150 ng GRP nem okozott táplálékfelvétel csökkenést, míg az emlősökben nem endogén 40 ng BN - korábbi megfigyeléseinkkel összhangban - csökkentette a folyékony táp felvételét is. Az ad libitum táplált állatok 40 ng BN-nel való kezelése a teszt periódus végéig (60 percig) hatékony volt, ezzel szemben a GRP kezelések (lásd. 4.1.1.) rövidebb ideig okoztak táplálékredukciót.

4.1.3. Az intraamygdalaris NMC mikroinjekciók hatása a táplálékfelvételre

A 15 ng NMC mindössze 5 percig tartó táplálékfelvétel csökkenést eredményezett, a 30 ng alkalmazása után viszont 20 percig tartott a táplálékfelvétel csökkenése. A magasabb dózisok (60 és 120 ng) hatástalannak bizonyultak.

4.1.4. Az intraamygdalaris NMB mikroinjekciók hatása a táplálékfelvételre

Az NMB 15 és 60 ng-ja tranzienst, 5 percig tartó csökkenést okozott a táplálékfelvételben. Némileg hosszabb ideig, 10 percig tartó csökkenés alakult ki a 30 ng NMB kezelés után, de a 100 ng GRP és a 30 ng NMC hatásidejének hosszát nem érte el. A kételtű BN hatásához hasonlóan a táplálékfelvétel gátlása után az NMB is kiváltott kompenzatórikus "ráevést", melyet sem a GRP-, sem az NMC kezelések nem okoztak.

4.1.5. A BN- vagy GRP-R antagonista mikroinjekciók hatása a táplálékfelvételre

Mindkét antagonista önmagában való alkalmazása hatástalan volt a táplálékfelvétel mértékére. Az PNP meggátolta mindegyik endogén BN-típusú peptid táplálékfelvétel csökkentő hatásának megjelenését, hiszen mindkét receptorra hat a PNP. A BME mindkét dózisban képes volt a GRP által kiváltott táplálékfelvétel redukciónak felfüggeszteni. A BME alacsonyabb dózisban nem gátolta a NMB hatását, tehát a kombinált kezelés után is 20 percig csökkent a táplálékfelvétel, és csak a nagy dózis volt képes eliminálni az NMB táplálékfelvételt csökkentő hatását. Úgy tűnik, hogy az ACE-ben a GRP-R-eknek fontosabb szerepük van a táplálékfelvétel csökkenés kiváltásában, mint az NMB-R-eknek.

4.2. A magatartást analizáló kísérletek eredményei

4.2.1. Az intraamygdalaris GRP mikroinjekció hatása a magatartásra

Megállapítottuk, hogy a 150 ng GRP dózis az első két évés között eltelt idő szignifikáns megnyúlását okozta. A GRP injektálása után az időegység alatt felvett táplálék mennyisége szignifikánsan csökkent, ami egyértelműen az evés hatékonyságának csökkenésére utal. A 6. 5 perces periódusban csökkent a vakaródzással töltött idő, ezzel párhuzamosan a pihenéssel töltött idő megnövekedett. Ez utóbbi változásokból feltételezhetjük, hogy a GRP kezelésnek lehetséges bizonyos fokú nyugtató hatása. Mivel az eltérések a táplálékfelvételi változások ideje után történtek, ezért a GRP hatására kialakuló táplálékfelvétel redukciónak nem magyarázható a viselkedésbeli változások megjelenésével. Az eredményekből azonban feltételezhető, hogy az évések között eltelt idő megnyúlása a jóllakottság kialakulására utal.

4.2.2. Az NMC mikroinjekció hatása a magatartásra

Az első évésig eltelt latencia időt az NMC 30 ng-os dózisa szignifikánsan növelte, továbbá a táplálékfelvétel mértéke és az evéssel töltött idő hányadosát (az evés hatékonyságát) csökkentette. Ugyanebben a periódusban az explorációval töltött idő szignifikánsan növekedett. A viselkedésben való változás nem lehet magyarázata a táplálékfelvétel redukciónak, ugyanis az evés hatékonyságát az NMC kezelés csökkentette. Ezen kívül az összes vizsgálati periódusban mind az öt megfigyelt magatartási paraméterben a két kezelés hatását összehasonlítva szignifikáns eltérést nem tapasztaltunk.

4.2.3. Az NMB mikroinjekció hatása a magatartásra

Az NMB hatására csak az első táplálékfelvételig tartó latencia idő hosszabbodott meg. Az első két évés közötti idő nem mutatott változást a két kezelést összehasonlítva. Továbbá a magatartás analízise sem eredményezett eltérést, ezért az NMB táplálékfelvételt csökkentő hatásának kialakulását a megfigyelt magatartási aktusok sem befolyásolták. A táplálékfelvétel csökkenése vizsgálataink szerint az első évésig eltelt idő hosszabbodásával magyarázható.

4.3. A testhőmérsékletet vizsgáló kísérletek eredményei

A testhőmérsékletben egyik mérési időpontban sem volt különbség a kezelések (GRP, NMC, NMB vagy vehikulum) hatására.

4.4. A vércukorszintet vizsgáló kísérletek eredményei

4.4.1. Az intraamygdalaris GRP mikroinjekció hatása a vércukorszintre

Megállapítottuk, hogy az amygdalába injektált 150 ng GRP vércukorszint emelő hatással rendelkezik. A vércukorszint emelkedés akkor volt tartósabb, amikor a mérések alatt folyékony tápot fogyaszthattak az állatok. Feltételezhető, hogy a GRP kezelés után tapasztalt csökkent

mértékű konzumpció és a vércukorszint emelkedés időben egymás mellett zajló folyamatok. A vércukorszint emelkedése akkor is bekövetkezett, amikor nem fogyaszthattak táplálékot az állatok, tehát a vércukorszint emelkedés táplálékfelvétel nélkül is megvalósult. Így feltételezhető, hogy a vércukorszint emelkedését a táplálékfelvételt megelőző folyamat okozza, melyet a GRP kezelés váltott ki. Viszont a táplálék jelenléte (íze, szaga és fogyasztása), időben elnyújtja a vércukorszint emelkedést a GRP kezelt állatoknál, tehát magának a felvett tápláléknak is van szerepe az emelkedettebb vércukorszint fentartásában. A cukorterhelései mesterségesen kialakított "jóllakottság" magas vércukorértékeit viszont már nem tudta tovább emelni a GRP, tehát az alkalmazott GRP dózis inkább a fiziológiás tartomány határain belül mozgó vércukorértékekre volt hatással.

4.4.2. Az NMB mikroinjekció hatása a vércukorszintre

Az amygdalába injektált táplálékfelvételt csökkentő 30 ng NMB nem okozott vércukorszint emelkedést. Az előző és jelen kísérlet alapján feltételezhetjük, hogy a vércukorszint emelkedése GRP-R közvetítette folyamat.

4.4.3. Az antagonista mikroinjekciók hatása a vércukorszintre

A GRP-R szelektivitással rendelkező BME antagonista képes volt a 150 ng GRP-vel kiváltható vércukorszintemelkedést eliminálni, tehát igazoltuk, hogy GRP kezelés után tapasztalt szérumban glukóz szint emelkedés GRP-R mediálta folyamat.

5. DISZKUSSZIÓ

1. Eredményeink szerint az amygdalába injektált GRP, NMC és NMB tranzienst táplálékfelvétel csökkenést okozott. A peptidek esetében a tranzienst hatás nem meglepő, mert hatásuk inkább moduláló jellegű, nem robusztus megjelenésű. Az elfogyasztott táplálék mennyiségét vizsgálva dózisfüggést ugyan nem mutatnak, de a hatás idejét tekintve mindenképpen különbséget érzékeltetnek a két kezelést követően. Mind a GRP, mind az NMC, mind az NMB dózisa hatásidejüket tekintve a peptidekre jellegzetes, fordított D-alakú dózishatásgörbét mutatnak. A peptidek dózishatás összefüggésének eme megjelenése nem szokatlan irodalomban.

2.a. Irodalmi eredményekkel összhangban az tapasztaltuk, hogy táplálékmegevonás esetén az endogén BN-típusú peptidek hatása attenuálódott. Ezért feltételezzük, hogy az egynapos táplálékdepriváció által kiváltott éhség hajtóereje nagyobb, mint a GRP-vel kiváltott tranzienst jóllakottságé. Valószínű, hogy az emlős szervezet számára idegen anyag (BN) degradációjához hosszabb idő szükséges, jóllehet az endogén BN-típusú peptidekéhez rövidebb idő is elégséges. Ennek oka az lehet, hogy a **BN** molekula végén található egy pyro-glutamát rész. Mivel ez a szerkezet emlősökben nem fordul elő, így az hosszabb ideig képes megvédeni a BN-t az emlős endopeptidázoktól.

2. b. A korábbi kísérleteinkben történt **BN** beadásokhoz (40 ng) hasonlóan az NMB (30 és 60 ng) is kompenzatórikus "ráevést" okozott a táplálékfelvétel csökkenésének kiváltása után. Feltételezhető, hogy a korábban éhség központként értelmezett ACE a **BN** vagy az NMB táplálékfelvételt gátló hatása alól felszabadulva kompenzatórikus "ráevést" (rebound evés) okoz. Lehetséges, hogy az ACE-n belüli neuronhálózat belső működésében a GRP-R-ekhez képest a NMB-R-ek szerepe másképp szervezett (receptorsűrűség, ill. lokalizáció).

3. A **BN** antagonistával kombinált kezelések eredményeinkből nem tudtunk egyértelműen következtetni arra, hogy melyik receptor játszik elsődleges szerepet a táplálékfelvétel redukciójának kialakításában. A BME-vel végzett kísérleteink azt sugallják, hogy az amygdalában, a táplálékfelvétel szabályozásában, elsődleges szerepet a GRP-R tölt be.

4. Adataink azt sugallják, hogy a GRP/NMC által okozott táplálékfelvétel csökkenés a posztíngesztív negatív feedback révén és/vagy az evés hatékonyságának csökkenésével valósul meg. Az evés hatékonyságának csökkenése azt jelezi, hogy a GRPINMC központi idegrendszeri hatása a táplálékfelvétel sensoros-motoros folyamataival is kapcsolatban állhat. A magatartási változások zöme a táplálékfelvételt csökkentő hatás lezajlása után történt, ezért az endogén BN-típusú peptidek hatására kialakuló táplálékfelvétel redukció nem magyarázható a viselkedésszerű változások megjelenésével, továbbá a táplálékfelvétel redukciójának bekövetkezése nem a testhőmérséklet változásban keresendő.

5. Kísérleteink azt sugallják, hogy a GRP préprandiális hatása vércukorszint emelését okoz, viszont a GRP vércukorszintet emelő hatása idejének megnyúlásához a táplálékot látni, ízlelni, szagolni, percipiálni kell (cephalicus. anticipációs mechanizmus). Mivel az NMB nem okozott változást a vércukorszintben, és a GRP-R szelektivitással rendelkező antagonista képes volt a GRP-vel kiváltható vércukorszintemelkedést

eliminálni, ezzel igazoltuk, hogy GRP kezelés után tapasztalt szérumban glukóz szint emelkedés GRP-R mediálta folyamat.

Az irodalmi eredmények és jelen vizsgálataink alapján a **BN** típusú peptidek főképpen a préabszorptív-abszorptív jóllakottság és az étvágy rövidtávú szabályozásában vesznek részt. Tehát nemcsak a perifériásan alkalmazott GRP csökkentheti az éhséget, viselkedhet jóllakotszignálként, hanem az amygdalán belül is létezik a jóllakottság kiváltásában szerepet játszó GRP-erg neurokémiai szignál, melyet jelen eredményeink is sugallnak.

6. PUBLIKÁCIÓK

I. A disszertáció előzményeül szolgáló publikációk:

Vígh, J., L. Lénárd, É. Fekete and L. Hernádi.: Bombesin injection into the central amygdala influences feeding behavior in the rat. *Peptides* 20 (4): 437-444, 1999.

Vígh, J., L. Lénárd and É. Fekete.: Bombesin microinjection into the basolateral amygdala influences feeding behavior in the rat. *Brain Research* 847 (2): 253-261, 1999.

II. A disszertáció alapjául szolgáló publikációk:

Lénárd, L., É. Fekete and É. E. Bagi.: Intra-amygdaloid microinjection of gastrin releasing peptide and neuromedin C inhibits feeding. *Proceedings of the Journal of the Physiology* (London) 526: 166-167, 2000.

Fekete, É., J. Vígh, É. E. Bagi and L. Lénárd.: Gastrin releasing peptide microinjected into the amygdala inhibits feeding. *Brain Research* 955: 55-63, 2002.

Fekete, É., É. E. Bagi and L. Lénárd.: Neuromedin C microinjected into the amygdala inhibits feeding. *Neuroreport* (submitted).

III. A disszertáció alapjául szolgáló konferencia szereplések:

Fekete, É., J. Vígh., I. Hernádi, É. E. Bagi and L. Lénárd.: Behavioral effects of bombesin microinjections into the central amygdaloid nucleus in the rat. Abstracts of the 62th Joint Meeting of the Hungarian Physiological Society, Pécs (Hungary), p:62, 1997.

Fekete, É., L. Lénárd, J. Vígh., and É. E. Bagi.: Behavioral effects of intraamygdalar neuromedin B microinjection in the rat. Abstracts of the Joint Meeting of ICPFFI and SSfii, Pécs (Hungary), *Appetite* 31(2): 240, 1998.

Fekete, É., L. Lénárd, J. Vígh, É. E. Bagi, and B. Petz.: Intraamygdalar bombesin and gastrin releasing peptide microinjections influence feeding behavior in the rat. Abstracts of 20th ENA Meeting, Berlin (Germany), *European Journal of Neuroscience* 10 (Suppl. 10.): 20231, 1998.

Fekete, É., J. Vígh, É. E. Bagi, B. Petz, and L. Lénárd.: Behavioral effects of intraamygdaloid gastrin-releasing peptide microinjections in the rat. Abstracts of the 5th MTT Congress, Debrecen (Hungary), *Neurobiology* 6(2), p:191, 1998.

Lénárd, L., É. Fekete, É. E. Bagi and J. Vígh.: Gastrin releasing peptide microinjection into the amygdala inhibits feeding. Abstracts of the ffinS, Richmond (USA), 7, p:24, 1998.

Lénárd, L., J. Vígh, É. Fekete, I. Hernádi and É. E. Bagi.: Bombesin and gastrin releasing peptide inhibit feeding in the amygdala and globus pallidus. Abstracts of the Joint Meeting of ICPFFI and SSfii, Pécs, (Hungary), *Appetite* 31(2): 271, 1998.

Fekete, É., L. Lénárd, I. Hernádi, J. Vígh., and É. E. Bagi.: The role of neuromedins in regulations of feeding behavior. Abstracts of the 6th MTT Congress, Harkány (Hungary), *Neurobiology* 7 (3): p:307, 1999.

Fekete, É., L. Lénárd, J. Vígh, É. E. Bagi, and B. Petz.: Neuromedin B microinjection into the amygdala inhibits feeding. Abstracts of the ffinS, Nancy (France), 8: p:45, 1999.

Fekete, É., L. Lénárd, J. Vígh., É. E. Bagi, and I. Hernádi.: Behavioral effects of neuromedin B microinjections into the central amygdaloid nucleus in the rat. Abstracts of the 64th Joint Meeting of the Hungarian Physiological Society, Budapest (Hungary), p:27, 1999.

Lénárd, L., É. Fekete, J. Vígh, I. Hernádi and É. E. Bagi.: Effect of intracerebral bombesin and gastrin releasing peptide microinjection on food intake in the rat. Abstracts of the 64th Joint Meeting of the Hungarian Physiological Society, Budapest (Hungary), E30 p:87, 1999.

Fekete, É. and L. Lénárd.: Neuromedin C microinjections into the amygdala inhibits feeding. Abstracts of the 7th MTT Congress, Budapest (Hungary), *Neurobiology*, 8 (3-4): p:317, 2000.

Fekete, É., and L. Lénárd.: Intraamygdalar microinjection of bombesin like peptides influence feeding behavior and serum blood glucose level in rats. Abstracts of the 8th MITT Congress, Szeged (Hungary), p:17, 2001.

Fekete, É. L. Lénárd, É. E. Bagi and K. Tóth.: Effect of intraamygdalar gastrin releasing peptide and neuromedin B on food intake and blood glucose level in rats. Abstracts of the 66th Joint Meeting of the Hungarian Physiological Society, Szeged (Hungary), p:64, 2001.

Fekete, É., É. E. Bagi, D. H. Coy, K. Tóth and L. Lénárd.: Elimination of feeding suppression effect of gastrin releasing peptide (GRP) by selective GRP receptor antagonist in the amygdala. Abstracts of the fñNS, Capri (Italy), 11: p:34, 2002.

Fekete, É., É. E. Bagi, K. Tóth and L. Lénárd.: Intraamygdaloid microinjection of neuromedin C influences feeding behaviour. Abstracts of the International Congress of Pathophysiology, Budapest (Hungary), Acta Physiologica Hungarica 89(1-3): p:249, 2002.

Lénárd, L. É. Fekete, É. E. Bagi and D. H. Coy.: Elevation of blood glucose level by gastrin releasing peptide (GRP) microinjection into the rat amygdala and elimination by selective GRP receptor antagonist. Abstracts of the fñNS, Capri (Italy), 11: p:83, 2002.

Lénárd, L. É. Fekete, É. Bagi, P. Marton and D. H. Coy.: Peptidergic regulation of feeding in the amygdaloid body. Abstracts of the International Congress of Pathophysiology, Budapest (Hungary), Acta Physiologica Hungarica 89(1-3): p:245, 2002.

IV. Egyéb publikációk:

Bagi É. E., É. Fekete; L. Lénárd.: Angiotensin II and III microinjections into the zona incerta influence drinking behaviour. *Brain Research* (submitted).

V. Egyéb konferencia szereplések:

Hernádi, I., Z. Karádi, B. Faludi, J. Vigh, É. Fekete, R. Gálosi, A. Fogarasy and L. Lénárd.: Deficits of conditioned taste aversion after prefrontal microlesions in the rat. Abstracts of the 18th ENA Congress, Amsterdam (Netherlands), No.:35.06, p:94, 1995.

Lénárd, L., J. Vigh, I. Hernádi and É. Fekete.: Preabsorptive satiety: Effects of bombesin in the amygdala. Abstracts of the 6th Meeting of European Neuropeptide Club, Pécs (Hungary), Neurobiology 4 (1,2): p: 156, 1996.

Vigh, J., L. Lénárd, I. Hernádi and É. Fekete.: Effect of intraamygdaloid bombesin injection on food intake in the rat. Abstracts of the 3rd MNT Congress, Balatonfüred (Hungary), Neurobiology 4(3): p:388, 1996.

Vigh, J., L. Lénárd, I. Hernádi and É. Fekete.: Effect of pallidal bombesin injection on food intake in the rat. Abstracts of the 6th Meeting of European Neuropeptide Club, Pécs (Hungary), Neurobiology 4(1,2): p:178, 1996.

Vigh, J., L. Lénárd, É. Fekete and I. Hernádi.: Intracerebral bombesin influence feeding behavior in the rat. Abstracts of the Romanian-Hungarian Physiology Joint Meeting, Szeged-Temesvár (Hungary), Physiology, 6(2): BP5, p:8, 1996.

Bagi, É. E., É. Fekete, I. Hernádi and L. Lénárd.: The role of angiotensin II in water and mineral balance regulation in the rat zona incerta. Abstracts of the 62th Joint Meeting of the Hungarian Physiological Society, Pécs (Hungary), p:72, 1997.

Bagi, É. E., L. Lénárd, É. Fekete and I. Hernádi.: Induced responses for angiotensin II and an AT₁ receptor antagonist Losartan, injected into zona incerta on water intake and osmotic thirst. Abstracts of 20th ENA Meeting, Berlin (Germany), p:440, European Journal of Neuroscience, 10 (Suppl.10): 440, 1998.

Bagi, É. E., L. Lénárd, É. Fekete and I. Hernádi.: Microinjections of angiotensin II or losartan into zona incerta modify water and sodium intake. Abstracts of the Joint Meeting of ICPFFI XII., and SSFFI, Pécs (Hungary), Appetite 31(2): 236, 1998.

Lénárd, L., É. E. Bagi, É. Fekete and I. Hernádi.: Osmotic thirst and water intake after application of angiotensin II or Losartan into the zona incerta. Abstracts of the fñNS, Richmond (USA), 7: p:49, 1998.

Bagi, É. E., É. Fekete, P. Marton, D. Bánai and L. Lénárd.: Effects of intraamygdalar orexins on food and water intake. Abstracts of the 66th Joint Meeting of the Hungarian Physiological Society, Szeged (Hungary), p:13, 2001.

Bagi É. E., É. Fekete, E. Kertes and L. Lénárd.: Intraamygdalar microinjection of angiotensins modulate drinking behavior and memory functions in rats. Abstracts of the 8th MITT Congress, Szeged (Hungary), p:3, 2001.

Bagi, É. E., É. Fekete, D. Bánai, L. Lénárd.: Effects of angiotensin II and orexin on thirst. Abstracts of the fñRO International Workshop on Signalling Mechanisms in the Central and Peripheral Nervous System, Debrecen (Hungary), p:95, 2002.

Bagi, É. E., É. Fekete, D. Bánai and L. Lénárd.: Receptorial functions in the regulation of angiotensin II and orexin induced drinking in the zona

incerta Abstracts of the ffinS, Capri (Italy), 11: p:34, 2002.

Bagi, É. E., É. Fekete, D. Bányai and L. Lénárd.: The function of angiotensin receptors of the zona incerta in the regulation of drinking in rats. Abstracts of the International Congress of Pathophysiology, Budapest (Hungary), Acta Physiologica Hungarica 89(1-3): p:248, 2002.